

Der Einfluß von Östronsulfat auf den Katecholamingehalt der Nebennieren

von

THILO SCHUB

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Der Einfluß von Östronsulfat auf den Katecholamin-
gehalt der Nebennieren.

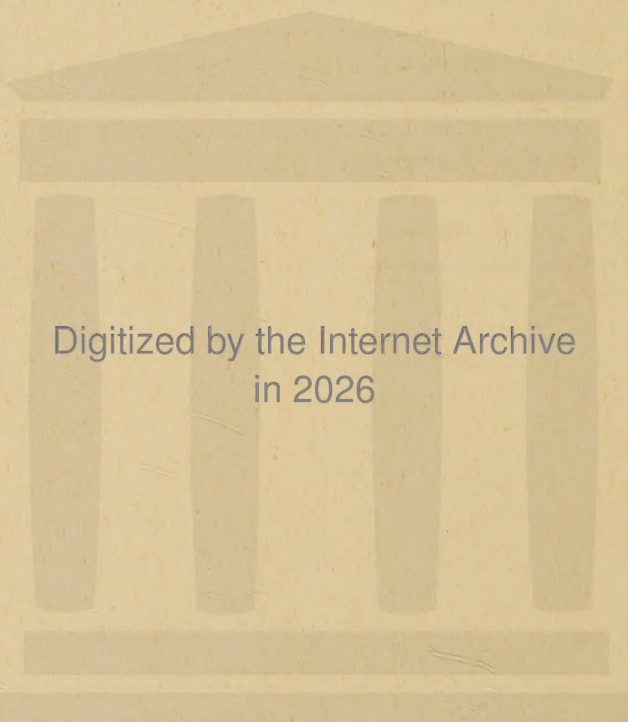
Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Thilo Schub
aus
München - Unterföhring
1959



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Problematik.....	7
Eigene Untersuchungen.....	13
Methodik.....	13
1. Versuchsreihe.....	15
2. Versuchsreihe.....	15
3. Versuchsreihe.....	22
Statistische Auswertung.....	22
Diskussion.....	26
Zusammenfassung.....	28
Literaturverzeichnis.....	29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

P r o b l e m a t i k

Nach Versuchen von M a t h i e s und Mitarbeitern (1-12) scheint die Hyaluronidasehemmung entsprechend wirksamer Substanzen an eine Funktion des Nebennierenmarkes gebunden zu sein. An Beispielen der Salicylate, des Phenylbutazons, des Chloraethylbenzmethoxazons, der Glukocorticoide und der Moorbäder haben die Versuche im einzelnen gezeigt, daß die Hyaluronidasehemmung bei adrenaletomierten Ratten ausbleibt, bei hypophysektomierten Tieren dagegen erhalten ist. Diese Ergebnisse beweisen zunächst, daß die Anwesenheit der Nebenniere für den hyaluronidasehemmenden Effekt in vivo hyaluronidasehemmender Substanzen notwendig ist. Da D o m e n j o z (13) zeigen konnte, daß die Ascorbinsäure- und Cholesterindepletion hyaluronidasehemmender Substanzen bei hypophysektomierten Tieren ausbleibt, andererseits jedoch nach den Versuchen von M a t h i e s und Mitarbeitern (1-12) die hyaluronidasehemmende Wirkung bei hypophysektomierten Ratten erhalten bleibt, muß daraus gefolgert werden, daß die inkretorische Funktion der Nebennierenrinde nicht für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung maßgebend sein kann. Es blieb demnach übrig, einen vermuteten über das Nebennierenmark laufenden Wirkungsmechanismus anzunehmen. Hierfür sprachen die Ergebnisse von S c h e u f e l e (14), daß Adrenalin und Noradrenalin als Hormone des Nebennierenmarks auch bei adrenaletomierten Ratten eine Hyaluronidasehemmung erzielen lassen, die nach Untersuchungen von M a t h i e s (15) und S c h m i d t (16) durch die vorherige Injektion von Ergotamintartrat zu blockieren ist. Nach den Untersuchungen von S c h m i d t , P o u l a n t z a s und L i n g n a u (16-18) ist mit Ergotamintartrat ebenfalls die hyaluronidasehemmende Wirkung durch Natrium-Salicylat, Prednisolon und Moorbäder aufzuheben. Von K u e p a c h (19), W i e s m ü l l e r (20) und K a i s e r (21) haben durch Bestimmung des Katecholamingehaltes der Nebennieren die Katecholaminausschüttungen nach Acetylsalicylsäure, Hydrocortison und Moorbädern aus der Nebenniere direkt sichtbar machen kön-

nen. Die von v. K u e p a c h (19) und W i e s m ü l -
l e r (20) gefundenen Werte sind in Tabelle 1 und 2 und Ab-
bildung 1 dargestellt. Die Ergebnisse zeigen einen deutli-
chen Abfall des Katecholamingehaltes nach Acetylsalicylsäu-
re und Hydrocortison, dem eine Ausschüttung mindestens der
gleichen Menge entspricht, wobei die Menge gleichzeitig neu-
gebildeter Katecholamine unberücksichtigt bleibt. Eine Kate-
cholaminausschüttung von etwa 6 μ liegt in der gleichen Grö-
ßenordnung mit den Katecholamindosen, mit denen S c h e u -
f e l e (14) eine statistisch faßbare Hyaluronidasehemmung
an Ratten zeigen konnte. K a i s e r (21) hat die nach Moor-
schwebstoffbädern vorliegenden Verhältnisse des Katecholamin-
gehaltes untersucht und die in Tabelle 3 und Abbildung 1 dar-
gestellten Werte gefunden. Das Kurvenbild zeigt insofern ge-
genüber Acetylsalicylsäure und Hydrocortison die Besonderheit,
daß während der Bäder ein statistisch faßbarer Anstieg des Ka-
techolamingehaltes erfolgt, an dem sich erst der Abfall unter
das Normalniveau anschließt. Eine Erklärung für dieses Verhal-
ten kann nicht eindeutig gegeben werden. Da jedoch von H o -
s e m a n n (22) die Anwesenheit östrogenwirksamer Substan-
zen im Moor und deren Resorption durch die Haut der Ratten
nachgewiesen wurde, sollte in dieser Arbeit untersucht werden,
welche Einwirkungen eine östrogene Substanz auf den Katechol-
amingehalt der Nebenniere besitzt.

Versuchstiere	Tierzahl	Katecholamingehalt beider Nebennieren in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht
	N	$\bar{x}$
Unbehandelte Kontrolltiere	10	22,474
20 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	19,446
30 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	18,413
60 Minuten nach acetylsalisyl- säure	10	18,808
90 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	19,193
120 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	15,695
180 Minuten nach Acetylsalicyl- säure	10	19,987
30 Minuten nach physiol. Koch- salzlösung	10	22,259
120 Minuten nach physiol. Koch- salzlösung	10	19,138

T a b e l l e 1

Katecholamingehalt der Nebennieren
unter 50 mg Acetylsalicylsäure/ 100 g s.c.

Versuchsreihe	Tierzahl	Katecholaminingehalt beider Nebennieren in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht
	N	$\bar{x}$
Unbehandelte Kontrolltiere	10	22,474
30 Minuten nach Hydrocortison	10	21,238
60 Minuten nach Hydrocortison	10	19,058
90 Minuten nach Hydrocortison	10	18,646
120 Minuten nach Hydrocortison	10	15,892
180 Minuten nach Hydrocortison	10	20,117
120 Minuten nach Lösungsmittel	10	19,841

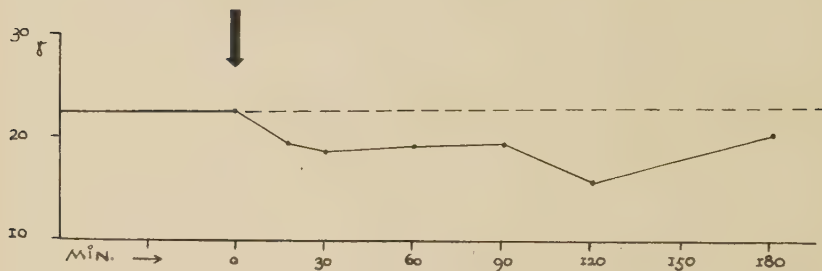
T a b e l l e 2
Katecholaminingehalt der Nebennieren
unter 5 mg Hydrocortison/100 g s.c.

Versuchstiere	Tierzahl	Katecholaminingehalt beider Nebennieren in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
	N	$\bar{x}$
Unbehandelte		
Kontrolltiere	10	22,5
0 Minuten nach Neydhartinger		
Moorschwebstoffbad	10	29,3
15 Minuten nach Neydhartinger		
Moorschwebstoffbad	10	19,4
30 Minuten nach Neydhartinger		
Moorschwebstoffbad	10	21,2
60 Minuten nach Neydhartinger		
Moorschwebstoffbad	10	23,4
90 Minuten nach Neydhartinger		
Moorschwebstoffbad	10	19,2
120 Minuten nach Neydhartinger		
Moorschwebstoffbad	10	17,8
180 Minuten nach Neydhartinger		
Moorschwebstoffbad	10	19,1
0 Minuten nach Wasserbad		
Wasserbad	10	22,8
120 Minuten nach Wasserbad		
Wasserbad	10	21,2

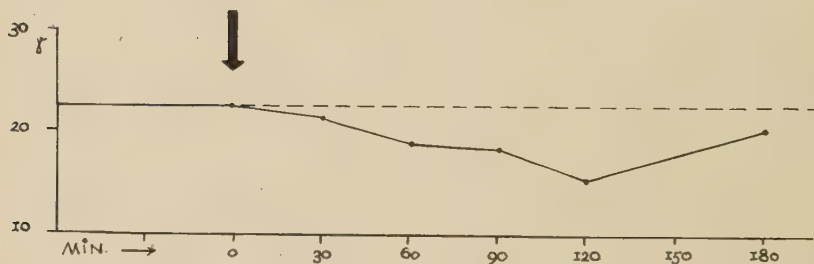
T a b e l l e 3

Katecholaminingehalt der Nebennieren in γ bezogen auf
100 g Tiergewicht zu verschiedenen Zeiten nach 30 Min.
Neydhartinger-Moorschwebstoffbad 1:500

50 mg ACETYSALICYLSÄURE / 100 g s.c.



5 mg HYDROCORTISON / 100 g s.c.



= 30 MINUTEN MOORBAD

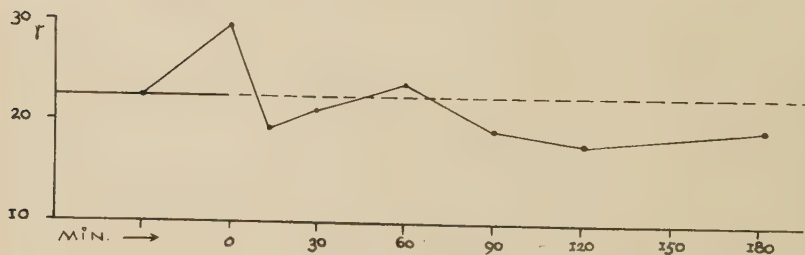


ABBILDUNG I

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

In Fortführung der genannten bereits vorliegenden Untersuchungen wurde die Einwirkung von Östronsulfat auf den Katecholamingehalt der Nebennieren von Ratten experimentell bearbeitet.

Methodik:

Nach der relativ einfachen und doch recht genauen Methode von Brüggemann, Karg und Käppeler (23) erfolgte die Bestimmung des Katecholamingehaltes der Nebennieren. Die Versuche wurden an männlichen weißen Ratten im Gewicht von 77 bis 123 g durchgeführt. Die Tiere wurden gewogen und zu verschiedenen Zeiten nach entsprechender Behandlung mit Östronsulfat durch Dekapitation getötet. In unmittelbarem Anschluß daran wurden die beiden Nebennieren entnommen, sorgfältig von dem umgebenden Gewebe und Fett getrennt und einzeln gewogen. Darauf wurden beide Nebennieren zusammen in einem trockenen Zentrifugenglas (10 ml) mit 5,0 ml 4% Trichloressigsäure, ca. 100 mg Celite 535 und etwas Quarzsand mit einem Glasstab zerrieben. Dann wurde im Vakuumverfahren durch einen Glasfilter 3G3 filtriert und 2,0 ml des Filtrats in ein Reagensglas pipettiert. Dann wurde 0,1 ml einer gesättigten Lösung von Bromwasser (3,5 g auf 100 ml Aqua dest.) und unmittelbar darauf - innerhalb 5 bis 10 Sekunden - 0,1 ml Anilin (3 Volum % in 9n H_2SO_4) zugegeben und kräftig durchgeschüttelt. Nach Zugabe von 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin in 2% Lösung von 9n H_2SO_4 wurde das Reagensglas in ein kaltes Wasserbad gestellt und vorsichtig mit 5,0 ml 70% Schwefelsäure versetzt und geschüttelt. Das Glas wurde nach 5 Minuten aus dem Wasserbad genommen und die Extinktion im Elko II-Photometer mit Filter 530 $m\mu$ gegen den Blindwert abgelesen.

Der Blindwert wurde durch das gleiche Verfahren aber ohne Drüse gewonnen. Durch die Verwendung von bestimmten 1-Adrenalinmengen an Stelle der Nebennieren wurde die Eichkurve mit der gleichen Methode ermittelt (Abbildung 2). Mit dieser

Eichkurve konnte man so die gewonnenen Extinktionswerte auf den Katecholaminingehalt der Nebennieren umrechnen. Der Adrenalingehalt beider Nebennieren eines Tieres wurde zusammen bestimmt und auf das Tiergewicht bezogen. Nach H ö k f e l t (24) steht der Katecholaminingehalt der Nebennieren in relativ konstantem Verhältnis zum Tiergewicht; nicht aber zum Nebennierengewicht. Diese Inkonstanz des Gewichtsverhältnisses beruht auf dem verschiedenen Gewicht der Nebennierenrinde, während das Nebennierenmark im Verhältnis zum Tiergewicht relativ konstant ist. Die Adrenalektomie erfolgte unmittelbar nach Dekapitation der Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten, nach subcutaner Injektion von 50 γ Östronsulfat pro Tier. Unbehandelte Kontrolltiere wurden zu verschiedenen Zeiten getötet.

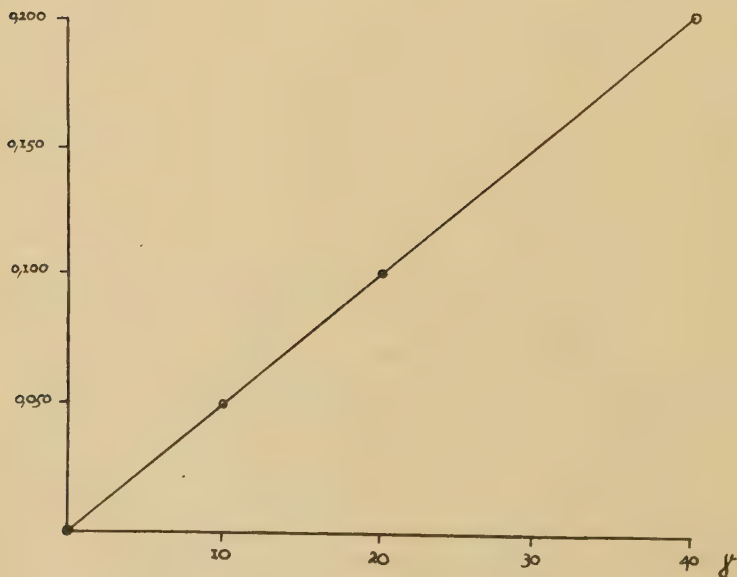


ABBILDUNG 2 EICHKURVE

Versuchsreihe 1

In dieser Versuchsreihe wurde der Katecholamingehalt der Nebennieren bei Normaltieren festgestellt, um den Normalgehalt der Nebennieren an Adrenalin + Noradrenalin zu erfassen. Die Ergebnisse ergaben einen Mittelwert von $20,6 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier Gesamtkatecholamine und sind aus Tabelle 4 und 14 ersichtlich.

Versuchsreihe 2

Bei diesen Versuchen wurde der Katecholamingehalt beider Nebennieren zu verschiedenen Zeiten nach subcutaner Injektion von $50 \mu\text{g}$ Östronsulfat/100 g Tier in Aqua bidestillata-Lösung bestimmt.

- a) Der Katecholamingehalt beider Nebennieren betrug 30 Minuten nach der Injektion im Mittel $23,1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier (Tabelle 5 und 14)
- b) 60 Minuten nach $50 \mu\text{g}$ Östronsulfat wurde ein mittlerer Katecholamingehalt von $22,9 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier gefunden. (Tabelle 6 und 14)
- c) Der Katecholamingehalt der Nebennieren nach 90 Minuten subcutaner Injektion belief sich auf $23,6 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier. (Tabelle 7 und 14)
- d) Der Katecholamingehalt wurde 120 Minuten nach subcutaner Injektion von Östronsulfat festgestellt. Dieser betrug $26,1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier. (Tabelle 8 und 14)
- e) Nach 150 Minuten zeigte sich ein Minimum an Katecholamingehalt von $22,2 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier. (Tabelle 9 und 14)
- f) 180 Minuten nach der Injektion war wieder ein geringfügiger Anstieg zu verzeichnen. Der Mittelwert zeigte einen Katecholamingehalt von $22,8 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier. (Tabelle 10 und 14)
- g) Nach 210 Minuten stieg der Katecholamingehalt der Nebennieren auf $24,9 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier an. (Tabelle 11 und 14)
- h) 240 Minuten nach subcutaner Injektion von Östronsulfat ergab sich ein Abfall auf $19,1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier. (Tabelle 12 und 14)

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in μ	Katecholaminge- halt beider NN in μ bezogen auf 100g Tiergewicht
1	89	10,6	10,1	18,2	20,4
2	102	8,7	8,0	18,4	18,0
3	109	9,7	8,5	23,2	21,2
4	107	5,6	4,8	21,6	20,2
5	106	10,2	8,8	21,8	20,5
6	95	9,9	9,3	22,4	23,5
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		20,6

Tabelle 4
Katecholamingehalt der Nebennieren
unbehandelter Tiere

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in μ	Katecholaminge- halt beider NN in μ bezogen auf 100g Tiergewicht
7	92	10,0	7,9	21,0	22,8
8	94	9,9	9,7	19,6	20,8
9	88	12,4	9,1	20,4	23,1
10	86	10,6	9,5	17,6	20,5
11	90	10,6	10,0	25,4	28,2
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		23,1

Tabelle 5
Katecholamingehalt der Nebennieren
30 Minuten nach s.c. Injektion von 50 μ Östronsulfat
pro 100 g Tiergewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholaminge- halt beider NN in γ bezogen auf 100g Tiergewicht
12	85	8,3	7,8	16,8	21,0
13	87	8,9	8,4	18,6	21,3
14	82	10,2	9,4	21,4	26,1
15	92	9,2	8,0	23,6	25,6
16	110	11,6	11,0	22,6	20,5
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		22,9

Tabelle 6

Katecholaminingehalt der Nebennieren 60 Minuten
nach s.c. Injektion von 50 γ Östronsulfat pro
100 g Tiergewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in γ	Katecholaminge- halt beider NN in γ bezogen auf 100g Tiergewicht
17	90	9,6	8,5	17,0	18,8
18	94	10,6	10,0	23,4	24,9
19	96	10,9	9,4	23,0	23,9
20	92	10,1	10,4	22,2	24,1
21	100	10,4	10,2	26,4	26,4
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		23,6

Tabelle 7

Katecholaminingehalt der Nebennieren 90 Minuten
nach s.c. Injektion von 50 γ Östronsulfat pro
100 g Tiergewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in μ	Katecholaminge- halt beider NN in μ bezogen auf 100g Tiergewicht
22	80	9,5	9,8	19,6	24,5
23	82	8,0	8,9	23,8	29,0
24	84	10,5	10,1	23,4	27,8
25	83	11,0	10,2	21,6	26,0
26	91	11,0	11,5	21,2	23,3
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		26,1

Tabelle 8

Katecholaminingehalt der Nebennieren 120 Minuten
nach s.c. Injektion von 50 μ Östronsulfat pro
100 g Tiergewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in μ	Katecholaminge- halt beider NN in μ bezogen auf 100g Tiergewicht
27	111	9,9	9,2	23,6	21,3
28	86	9,8	8,8	17,0	20,0
29	93	8,5	8,5	22,2	23,9
30	99	8,5	7,8	27,0	27,2
31	113	10,8	11,0	21,3	18,3
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		22,2

Tabelle 9

Katecholaminingehalt der Nebennieren 150 Minuten
nach s.c. Injektion von 50 μ Östronsulfat pro
100 g Tiergewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in μ	Katecholaminge- halt beider NN in μ bezogen auf 100g Tiergewicht
32	96	12,9	11,6	19,8	20,6
33	96	12,3	13,4	19,2	20,0
34	92	12,0	11,8	24,8	26,9
35	97	11,5	11,0	23,2	23,9
36	102	9,2	7,0	23,2	22,7
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		22,8

Tabelle 10

Katecholamingehalt der Nebennieren 180 Minuten
nach s.c. Injektion von 50 μ Östronsulfat pro
100 g Tiergewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in μ	Katecholaminge- halt beider NN in μ bezogen auf 100g Tiergewicht
37	77	10,1	10,4	16,8	21,9
38	79	13,3	11,3	20,4	25,8
39	80	12,1	10,4	19,2	24,0
40	90	12,0	9,0	21,8	24,2
41	88	13,7	13,2	23,0	26,1
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		24,9

Tabelle 11

Katecholamingehalt der Nebennieren 210 Minuten
nach s.c. Injektion von 50 μ Östronsulfat pro
100 g Tiergewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in μ	Katecholaminge- halt beider NN in μ bezogen auf 100g Tiergewicht
43	122	11,4	12,1	29,0	23,7
44	123	11,2	14,0	24,0	19,5
45	110	8,3	9,4	19,0	17,3
46	120	15,5	17,3	21,0	17,5
47	104	11,5	11,8	21,2	20,3
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		19,6

Tabelle 12

Katecholaminingehalt der Nebennieren 240 Minuten
nach s.c. Injektion von 50 μ Östronsulfat pro
100 g Tiergewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li.NN in mg	Gewicht d.re.NN in mg	Katecholamin- gehalt beider NN in μ	Katecholaminge- halt beider NN in μ bezogen auf 100g Tiergewicht
48	101	7,6	8,0	15,6	15,4
49	119	12,2	10,3	22,6	19,0
50	115	9,6	8,9	20,4	17,7
51	92	9,2	10,4	16,4	17,8
52	113	18,2	17,4	26,4	23,3
53	94	8,7	8,3	20,0	21,2
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		19,1

Tabelle 13

Katecholaminingehalt der Nebennieren 120 Minuten
nach s.c. Injektion von 1 ccm Aqua destillata
bezogen auf 100 g Tiergewicht

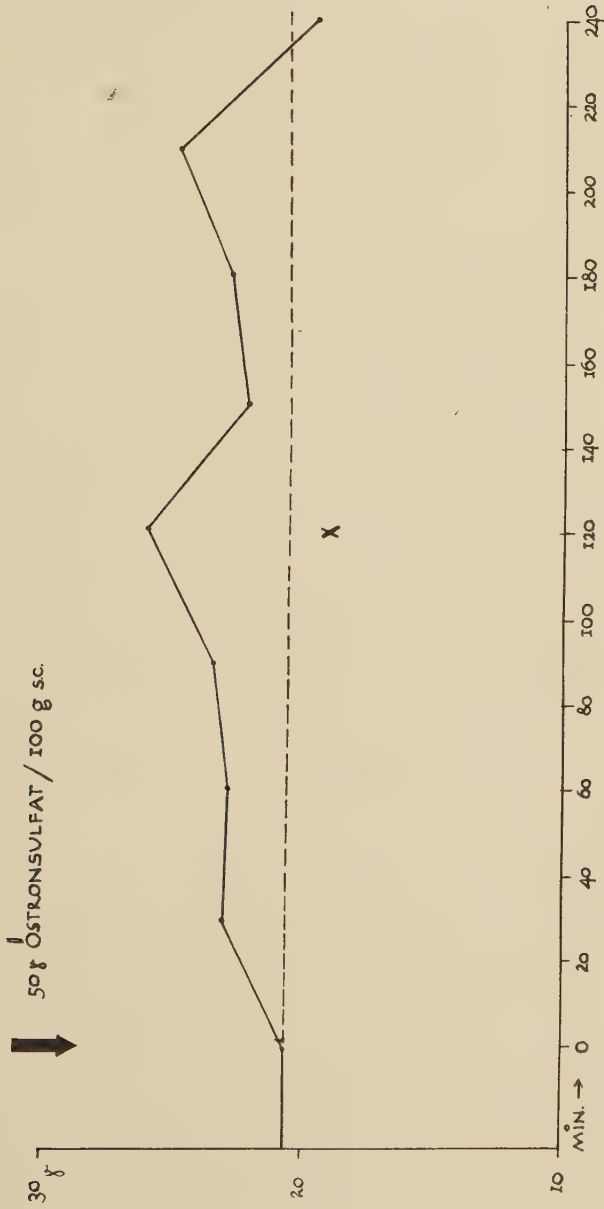


ABBILDUNG 3

Versuchsreihe 3

Es wurden in dieser Reihe Vergleichswerte mit Aqua bidestillata angestellt. Nach subcutaner Injektion von 1 ccm Aqua bidestillata wurde 120 Minuten später ein Mittelwert von $19,1 \mu/100 \text{ g}$ Tier gefunden. (Tabelle 13 und 14)

Die Endergebnisse aller Versuche sind in Abbildung 3 zusammengefaßt dargestellt.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.

Bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse gingen wir von der Annahme aus, daß der Katecholamingehalt der Nebennieren der Versuchstiere zu jedem Zeitpunkt normal verteilt ist mit dem Erwartungswert m_t und der Varianz σ_t^2 . Als Schätzwerte für die Parameter dieser Normalverteilungen standen der Mittelwert $\bar{x}_t$ und die Varianz s_t^2 , der zum Zeitpunkt t durchgeführten Stichprobe zur Verfügung. In Tabelle 14 sind diese Schätzwerte zusammengestellt. (N ist die Zahl der Tiere, aus denen die jeweiligen Stichproben bestanden.)

Zur Schätzung des biologischen Versuchsfehlers, d.h. der Variabilität zwischen den Tieren, mußten die Varianzen s_t^2 herangezogen werden. Um hierbei zu einer optimalen Schätzung zu gelangen, wurde mittels des Bartlett-Tests geprüft, ob die Varianzen s_t^2 untereinander homogen sind. Bei $n=8$ Freiheitsgraden ergab sich hierbei ein Wert $\chi^2_{\text{emp.}} = 5,442$, dem bei der zugehörigen χ^2 -Verteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von mindestens 70% zukommt. Es durfte somit angenommen werden, daß die Varianzen σ_t^2 von der Zeit t unabhängig sind. Als Schätzwert dieser, den auftretenden Normalverteilungen gemeinsamen Varianz σ^2 , wurde das gewogene Mittel der Stichproben-Varianzen s_t^2 herangezogen. (Varianz innerhalb der Stufen)

Nachdem ein Einfluß der Medikation auf die Varianzen der Verteilungen zu den einzelnen Zeitpunkten nicht nachgewiesen werden konnte, war zu prüfen, inwieweit diese Verteilungen sich hinsichtlich ihres Erwartungswertes unterscheiden. Hierzu wurde eine einfache Varianzanalyse durchgeführt, deren Ergebnis sich in Tabelle 15 findet. Der Varianz-Quotient $f_{\text{emp.}} = 2,81$

zwischen den beiden Varianz-Komponenten, besitzt bei $n_1 = 9$ und $n_2 = 43$ Freiheitsgraden eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von mindestens 1%. Die Abweichungen zwischen den, zu den verschiedenen Zeitpunkten gehörigen, empirischen Mittelwerten $\bar{x}_t$ können somit nicht mehr als zufällig angesehen werden, d.h. sie sind nicht ausschließlich auf Stichprobenfehler zurückzuführen. Es kann daher als statistisch gesichert gelten, daß durch die Injektion von Östronsulfat eine zeitabhängige Änderung des mittleren Katecholamingehaltes der Nebennieren von Ratten bewirkt wird. (Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage 1%)

Die Entscheidung der Frage, zwischen welchen Zeitpunkten speziell Unterschiede bestehen, wurde aufgrund des von Duncan entwickelten Testes zur simultanen Prüfung mehrerer Mittelwertsdifferenzen vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Prüfung finden sich in Tabelle 16. Darin steht oberhalb der Diagonalen die Änderung des Katecholamingehaltes zu dem am Kopf der Spalte angegebenen Zeitpunkt gegenüber dem am Anfang der Zeile stehenden Zeitpunkt. (Genauer ausgedrückt handelt es sich um die, aus den Differenzen zwischen den empirischen Mittelwerten gewonnenen, Schätzungen der tatsächlichen Änderungen.) Symmetrisch zu jedem Wert oberhalb der Diagonalen, ist unterhalb der Diagonalen angegeben, ob die betreffende Änderung als statistisch wesentlich anzusehen ist. Trifft dies zu, so wurde unterhalb der Diagonalen die Irrtumswahrscheinlichkeit angeführt, mit der diese Aussage behaftet ist. Im anderen Falle wurde an die zugehörige Stelle unterhalb der Diagonalen ein Strich (-) gesetzt.

Zeitpunkt	N	$\bar{x}$	s^2	s
L	6	20,6	3,15	1,77
120' aq.dest.	6	19,1	7,96	2,82
30'	5	23,1	19,88	4,46
60'	5	22,9	7,36	2,71
90'	5	23,6	8,23	2,87
120'	5	26,1	5,42	2,33
150'	5	22,2	11,27	3,36
180'	5	22,8	7,68	2,77
210'	6	24,9	4,07	2,02
240'	5	19,6	6,75	2,60

Tabelle 14

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Innerhalb der Stufen	43	342,33	7,96		
Zwischen den Stufen	9	200,94	22,33	2,81	1,0 %
Gesamt-Varianz	52	543,27	10,45		

Tabelle 15

	L	Aq.dest. 120'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
L										
Aq.dest. 120'	-	-1,5	+2,5	+2,3	+3,0	+5,5	+1,6	+2,2	+4,3	-1,0
30'	-	5,0%		-0,2	+0,5	+3,0	-0,9	-0,3	+1,8	-3,5
60'	-	5,0%	-		+0,7	+3,2	-0,7	-0,1	+2,0	-3,3
90'	-	2,0%	-	-		+2,5	-1,4	-0,8	+1,3	-4,0
120'	1,0%	1,0%	-	-	-		-3,9	-3,3	-1,2	-6,5
150'	-	-	-	-	-	5,0%		+0,6	+2,7	-2,6
180'	-	5,0%	-	-	-	-	-		+2,1	-3,2
210'	2,0%	1,0%	-	-	-	-	-	-		-5,3
240'	-	-	-	-	5,0%	1,0%	-	-	1,0%	

Tabelle 16
Matrix der Mittelwertdifferenzen

D i s k u s s i o n

Die in unseren Untersuchungen gefundenen Werte des Katecholamingehaltes der Nebennieren zu verschiedenen Zeiten nach Östronsulfatinjektion zeigen eine deutliche Abweichung des Kurvenverlaufes gegenüber den Verhältnissen, wie sie bei Acetylsalicylsäure und Hydrocortison vorliegen. Es zeigte sich, daß eine Zunahme des Katecholamingehaltes nach Östronsulfat stattfindet, die statistisch gesichert werden kann. Untersuchungen mit subcutanen Injektionen von Aqua bidestillata in der gleichen Menge der Gesamtinjektionsflüssigkeit, um den Einfluß der Belastung der Injektion selbst auf den Katecholamingehalt der Nebennieren festzustellen, ergaben 120 Minuten nach der Injektion einen Katecholamingehalt von $19,1 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ Tier, ein Wert, der gegen den Leerwert von $20,6 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ statistisch nicht zu sichern ist. Damit wird gezeigt, daß die Injektionsbelastung selbst keinen wesentlichen Einfluß auf den Katecholamingehalt der Nebennieren ausübt. Zumindest ist ein Anstieg zum Zeitpunkt des maximalen Gehaltes an Katecholaminen unter Östronsulfat durch Injektion von Aqua bidestillata nicht zu verzeichnen. Es muß angenommen werden, daß der Zunahme des Katecholamingehaltes unter Östronsulfat eine Neubildung in der Nebenniere entspricht. Es ist bekannt (1, 25-31), daß auch Östrogene eine hyaluronidasehemmende Wirkung ausüben. Diese Ergebnisse hat E s p e r (32) in eigener Untersuchung bestätigen können und hat ferner gezeigt, daß auch die Hyaluronidasehemmung durch Östronsulfat durch vorherige Ergotamin-tartratgabe blockiert werden kann. Es ist demnach anzunehmen, daß auch die Hyaluronidasehemmung durch Östronsulfat an eine Katecholaminausschüttung aus den Nebennieren gebunden ist. Eine Katecholaminausschüttung nach Östronsulfat ist an der Differenz des Katecholamingehaltes zwischen den Zeitpunkten 120 Minuten und 150 Minuten nach Injektion, die $3,9 \mu\text{g}$ beträgt, sichtbar. Dieser Wert ist statistisch gesichert. Darüber hinaus ist anzunehmen, daß auch während der Neubildung von Katecholaminen bereits eine Ausschüttung überschüssig ge-

bildeter Katecholamine stattfindet. Diese Annahme ist dadurch gerechtfertigt, daß eine statistisch faßbare Hyaluronidasehemmung bereits 30 Minuten nach Östronsulfatinjektion festzustellen ist. Zu diesem Zeitpunkt ist eine Abnahme des Katecholamingehaltes in der Nebenniere noch nicht erfolgt. Nach S c h e u f e l e (14) liegt die Katecholaminmenge, die eine faßbare Hyaluronidasehemmung erzielt, über $0,5 \mu$ /100 g Ratte, wobei er in seinen Injektionsversuchen 1μ /100 g bzw. 6μ /100 g injizierte. Es ist also anzunehmen, daß zumindest im ersten Teil der uns dargestellten Kurve die Neubildung die Ausschüttung überwiegt. Eine sichtbare Ausschüttung zwischen 120 Minuten und 150 Minuten nach Östronsulfatinjektion von mindestens $3,9 \mu$ bei einem mittleren Tiergewicht von 94 g, ungeachtet der neugebildeten Menge, dürfte jedenfalls im Bereich der hyaluronidasehemmend-wirksamen Katecholamindosis liegen. Im Vergleich zu den bei Moorschwebstoffbädern (K a i s e r 21) gefundenen Werten zeigen unsere Versuche einen anderen Kurvenverlauf, indem ein deutlicher Abfall unter das Normalniveau innerhalb unserer Versuchszeiten fehlt. Trotzdem kann diskutiert werden, ob der initiale Anstieg des Katecholamingehaltes während des 30 Minuten dauernden Moorbades einer Östrogenwirkung zuzuschreiben ist, wobei dieser Effekt im weiteren Verlauf durch andere Wirkungen überdeckt werden kann. Über die Effekte sonstiger Wirkstoffe im Moor ist wenig bekannt. Daß jedoch Wirkstoffe vorliegen und die Hyaluronidasehemmung nicht als Wärmeeffekt aufgefaßt werden darf, zeigen Vergleichsversuche mit kalten Moorbädern, warmen Moorbädern und Wasserbädern (L i n g n a u 18).

Interessant ist, daß auch andere Substanzen eine ähnliche, die Ausschüttung überwiegende Neubildung von Katecholaminen bewirken. B i e c h e l e (33) hat dieses für Phenylbutazon nachweisen können.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, daß Östronsulfat als Beispiel östrogenen Substanzen eine Neubildung von Katecholaminen in der Nebenniere bewirkt. Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen von Esper ist anzunehmen, daß eine gleichzeitige Ausschüttung von Katecholaminen stattfindet. Auch an dem Kurvenverlauf unserer Ergebnisse ist eine Ausschüttung überschüssig gebildeter Katecholamine sichtbar geworden. Im Gegensatz zu den von anderen Autoren unter Acetylsalicylsäure und Hydrocortison gefundenen Verhältnissen erfolgt demnach die Katecholaminausschüttung unter Östronsulfat vorwiegend auf Kosten zusätzlich gebildeter Katecholamine, während unter Acetylsalicylsäure und Hydrocortison die Ausschüttung auf Kosten des Normaldepots im Vordergrund steht. Die Ergebnisse dieser Arbeit gewinnen an Bedeutung durch die von anderer Seite gefundene Tatsache einer notwendigen Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark für den hyaluronidasehemmenden Effekt hyaluronidasehemmender Substanzen. Etwaige Zusammenhänge mit im Moor enthaltenen Substanzen, die allerdings keinen Steroidcharakter aufweisen, werden diskutiert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Mathies, H.: med. Klinik 52 (1957), 1676
- 2) Mathies, H.: Ärztl. Fortschr. 12 (1958), I/87
- 3) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35 (1957), 892
- 4) Mathies, H.: Arzneim. Forsch. 8 (1958), 233
- 5) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 6) Mathies, H. u. v. Werther, G.: im Manuskript
- 7) Mathies, H.: Acta endokrinol. (Kopenhagen) eingereicht
- 8) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 9) Jankowski, A.: Diss. München 1957
- 10) Hartmann, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 11) Gersson, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 12) Schlierf, G.: Diss. München in Vorbereitung
- 13) Domenjoz, R.: Arch. exp. Path. u. Pharmac. 225 (1955), 14
- 14) Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 15) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 16) Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 17) Poulantzas, J.: Diss. München 1958
- 18) Lingnau, W.: Diss. München in Vorbereitung
- 19) Kuepach, M. v.: Diss. München 1957
- 20) Wiesmüller, J.: Diss. München in Vorbereitung
- 21) Kaiser, J.: Diss. München 1958
- 22) Hosemann, H.: 4. Internat Kongreß für Moorforschung
31.5. - 3.6.1956, Lindau
- 23) Brüggemann, J., Karg, H. und Käppeler, O.: Vitamine und
Hormone 7 (1956), 200
- 24) Hökfelt, B.: Acta Physiol. Scand. 25 (1951), Suppl. 92
- 25) Schoen, R.: 9. Fortb.-Kurs f. Ärzte, Regensburg, Okt. 1952
- 26) Wattenberg, W. u. Glick, D.: Biol. Chemie 179 (1949), 1213
- 27) Koch, W.: Monatsh. Tierheilk. 5 (1953), 28
- 28) Heim, E.: Fortpfl., Zuchthygiene u. Haustierbesamung 4 (1954)
- 29) Sprunt, D. H.: Amer. Rev. Tbc. 59 (1949), 185
- 30) Obal, A.: Ärztl. Wschr. (1950), 804
- 31) Sprunt, D. H. u. Mitarb.: J. exper. med. 67 (1938), 159
- 32) Esper, U.: Diss. München in Vorbereitung
- 33) Biechele, J.: Diss. München in Vorbereitung

Herrn Prof. Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. H. Mathies möchte ich besonders danken für die Anregung zu dieser Arbeit und für die erwiesene Unterstützung bei ihrer Abfassung, ebenso Herrn Dipl. Math. K. Liebrich für die statistische Auswertung.

Östronsulfat wurde in dankenswerter Weise von der Firma Schering zur Verfügung gestellt.

Lebenslauf

Am 31. Oktober 1933 wurde ich, Thilo Schub, als Sohn des praktischen Arztes Dr. Anton Schub und seiner Ehefrau Bertha, geborene Senestréy, in München geboren.

Von 1940 - 1945 besuchte ich die Volksschule in München an der Gebelestraße und die Volksschule in Unterföhring. 1945 trat ich in das Wilhelms-Gymnasium in München ein und besuchte es bis zu meinem Abitur im Jahre 1953.

Im Winterhalbjahr 1953/54 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Die ärztliche Vorprüfung legte ich hier im Jahre 1956 ab.

